



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (119-125)
14 / Suppl 1 / 2011 (119-125)

Yeşim KIRAZLI

İletişim (Correspondence)

Yeşim KIRAZLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İZMİR

Tlf: 0 232 390 49 10

Faks: 0 232 388 13 15

e-posta: yesim.kirazli@ege.edu.tr

DERLEME

OSTEOARTRİT TANI VE TEDAVİ KILAVUZLARINA GÜNCEL BAKIŞ

Öz

Osteoartrit (OA) tanısı ile ilişkili kılavuzlar EULAR diz osteoartriti ve el osteoartriti tanısı için düzenlenmiş olan kanıta dayalı önerilerdir. Osteoartritin tedavisi için ise çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu derlemede tedavi ile ilgili olarak 2003 yılında yayınlanan EULAR diz osteoartriti, 2005 yılında yayınlanan EULAR kalça osteoartriti, 2007 yılında yayınlanan EULAR el osteoartriti tedavi önerileri, 2008 yılında yayınlanan OARSI kalça ve diz osteoartriti tedavisi önerileri ve 2008 yılında yayınlanan NICE- osteoartrit ulusal tedavi kılavuzu göz önünde tutulacaktır. Topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve kapsaisin uygulamaları klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ'lar verilir. NSAİİ'ların kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler (\pm parasetamol) yararlı alternatifler olabilir. Yavaş etkili ilaçların (glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, ASU, diaserein, hyalüronik asid) semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler. Diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında uzun etkili kortikosteroidlerin intra-artiküler enjeksiyonu endikedir.

Anahtar Sözcükler: Diz Osteoartriti; Kalça Osteoartriti; Kılavuz

REVIEW ARTICLE

CURRENT APPROACH TO THE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

EULAR OA Task Force undertook a project to develop evidence-based recommendations for diagnosis of hand and knee OA as there was no guideline primarily for the purpose of clinical diagnosis of osteoarthritis. However, several guidelines were published for the treatment of OA. In this review, the following guidelines related to the treatment were taken into consideration: EULAR knee OA (2003), EULAR hip OA (2005), EULAR hand OA (2007), OARSI hip and knee (2008) treatment recommendations and NICE clinical guideline (2008). Paracetamol is the oral analgesic to try first. Topical applications (NSAID, capsaicin) have clinical efficacy and are safe. In patients with an increased gastrointestinal risk, non-selective NSAIDs and effective gastroprotective agents, or selective COX 2 inhibitors should be used. Opioid analgesics, with or without paracetamol, are useful alternatives in patients in whom NSAIDs, including COX 2 selective inhibitors, are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated. SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, and hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure. Intra-articular injection of long acting corticosteroid is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion.

Key Words: Osteoarthritis, Knee; Osteoarthritis, Hip; Guideline



Osteoartrit (OA) en sık rastlanılan artrit formu olup, patolojik özellikler olarak eklem kıkırdığı fokal kaybı ve marjinal ve santral yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Diz hastalıktan etkilenen ana büyük eklemdir ve 55 yaş üzerindeki %10'da özürüllük oluşturan diz semptomlarına yol açar. Diz OA'sı yaşlılarda alt ekstremitte özürüllük durumunun en önemli nedenidir. Kalça ve diz OA'sı birlikte ise yaşlıların %20'den fazlasını etkiler. Genel olarak OA'da fonksiyonel kapasite kaybı ve ağrı nedeniyle oluşan fiziksel özürüllük yaşam kalitesini azaltır ve morbidite ve mortalite riskini artırır.

Osteoartrit Tanı Kılavuzlarının Geliştirilmesi

EULAR OA grubu tarafından 2009 yılında araştırma kanıtları ve uzman konsensusu kullanılarak el OA tanısı için 10 anahtar öneri sunulmuştur (1). Buna göre tek bir testin tek başına el OA tanısı için kullanılamayacağı; ancak bunların birlikte kullanımıyla tanı olasılığının artacağı vurgulanmıştır. Sadece Heberden nodüllerinin olması durumunda bir bireyin el OA olma olasılığı %20 iken, buna ek olarak kişi 40 yaş üstündeyse, nodül açısından aile öyküsü mevcutsa ve herhangi bir parmak ekleminde eklem aralığında daralma varsa bu olasılık %88'e ulaşmaktadır.

Diz OA'sı klinik tanısı amacıyla yapılmış bir kılavuz olmadı ve radyografi OA'nın tek belirleyicisi olmadığı halde 'altın standart' olarak kullanıldığı için EULAR OA grubu uzman konsensusu ve araştırma kanıtlarının sistematik derlemesini kullanarak Diz OA tanısı için kanıta dayalı öneriler geliştirmiştir (2).

Diz OA'sı kıkırdak, kemik, sinovyum ve üç biyomekanik farklı kompartmanı çevreleyen dokuları içerebilir. Diz OA'sı ortak genetik özellikler ve risk faktörlerine bağlı olarak diğer eklemlerdeki OA ile ilişkili olabilir. Klinik fenotip çok değişkendir; doğru tanı için çeşitli karakteristik özellikler gerektirmektedir. ACR kriterleri diz OA sınıflandırmasında çok yararlı olmasına rağmen, bu kriterler hastaneye sevk edilen hastalar ve diğer artritleri (%50 den fazlası romatoid artrit) de içeren kontrol grubundan oluştuğu için rutin klinik ortamda diz OA'sı tanısından ziyade diz OA'sını inflamatuvar artrit-ten ayırmada en yararlıdır. Şimdiki önerilerin odak noktası klinik tanıya katkıda bulunabilecek risk faktörleri, semptomlar, bulgu ve testlere dayanmaktadır. Diz OA'sı tanısı için bir 'altın standart' olmasa da önemli bir sonuç şudur: 45 yaş ve üstü erişkinlerde tek başına yeterli bir öykü ve muayene güvenli bir klinik tanıya götürülebilir. Bu durum hasta muayenesine yeterli zaman ayırmayıp, radyografi ve diğer laboratuvar testlerine gereksiz yer veren hekimlerin yaptığına ters bir durumdur. Önerilere ve destekleyen kanıtlara göre diz OA tanısı şunlara dayanmaktadır: zemindeki risk (diz OA'sı popülasyon prevalansı), hastanın OA için risk faktörleri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, iş/meslek), hastanın semptom-

ları (devamlı bir diz ağrısı, kısa süreli sabah tutukluluğu, fonksiyonel kısıtlılık), ve yeterli fizik muayene (krepitasyon, kısıtlı hareket, kemikte büyüme). Direkt radyografiler göz önünde tutulacak temel testtir; ancak tanı amacıyla santral bir özellikten ziyade yardımcı bir yöntemdir. Hasta ne kadar çok pozitif sonuçlar verirse, OA tanısı koyma olasılığı artar. Zemindeki riskin bilinmesi (örneğin; diz OA'sı için lokal kaynak popülasyon prevalansı) diz OA'sı ihtimalini belirlemek için gereklidir. Kaynak popülasyonda risk ne kadar yüksekse, klinik özelliklere dayanarak diz OA'sı tanısı koymak daha olası olur.

Diz OA'sı tanısı için EULAR tarafından belirlenen kanıta dayalı 10 öneri aşağıda sıralanmıştır:

1. Diz OA'sı klinik olarak kullanmayla ilişkili ağrı ve/veya fonksiyonel kısıtlılıkla karakterizedir. Fokal kıkırdak kaybı, yeni kemik oluşumu ve tüm eklem dokularının etkilenmesiyle kompleks bir eklem hastalığı olarak kabul edilir. Yapısal doku değişiklikleri klasik radyografik özellikler olarak yansır (Kanıt düzeyi IIb).

2. Diz OA insidansı ile güçlü olarak ilişkili risk faktörleri diz OA'sı tanısı koymak için en olası olan hastaları tanımlayabilir (Kanıt düzeyi Ia- IIb).

3. Değişik risk faktörleri ve gidişatları olan subgruplar farklı kompartman tutuluşu (patellofemoral, medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral); kemik yanıtı (atrofik, hipertrofik); OA global paterni (jeneralize, lokalize); kristal varlığı (pirofosfat, kalsiyum fosfat) ve inflamasyon derecesine göre tanımlanabilir (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

4. Diz OA'sı tipik semptomları genellikle günün sonuna doğru artan, istirahatle geçen kullanma ile ilişkili ağrı, boşalma hissi, sadece sabahları hafif dereceli olabilen veya inaktivite ile gelişen tutukluluk hissi ve fonksiyonlarda bozulmadır (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

5. Kullanma ile ilişkili ağrı, sadece kısa süreli sabah tutukluluğu, fonksiyonel kısıtlılık ve bir veya daha fazla tipik muayene bulgusu (krepitasyon, kısıtlı hareket, kemik büyümesi) olan 40 yaş üstü erişkinlerde radyografik değerlendirme olmaksızın diz OA'sı tanısı konabilir. Radyografiler normal bile ise bu geçerlidir (Kanıt düzeyi Ib).

6. Diz ağrısı olan tüm hastalar muayene edilmelidir. Diz OA'sını düşündüren bulgular krepitasyon, ağırlı ve/veya kısıtlı hareket, kemikte büyüme olması ve efüzyonun bulunması veya orta dereceli olarak saptanmasıdır. Var olabilecek ek bulgular deformite (fiske fleksiyon ve/veya varus- daha az olarak da valgus); instabilite; periartiküler veya eklem çizgisi boyunca duyarlılık ve patellofemoral kompresyonla ağrıdır (Kanıt düzeyi Ia- III).

7. Kırmızı bayraklar (örn. şiddetli lokal inflamasyon, eritem, kullanma ile ilişkisiz progresif ağrı) sepsis, kristalleri veya ciddi kemik patolojisini düşündürür (Kanıt düzeyi IV).



8. Düz radyografi (her iki diz, yüklenmede, semifleksiyonda PA (MTP) görüntü, artı lateral görüntü) diz OA'sı morfolojik değerlendirmesi için 'altın standart'tır. Klasik özellikler fokal eklem aralığında daralma, osteofit, subkondral kemik sklerozu ve subkondral kistlerdir. Daha ileri görüntüleme yöntemleri (MRG, sonografi, sintigrafi) OA tanısı için nadiren gerekmektedir (Kanıt düzeyi Ib- IIb).

9. Kan, idrar ve sinovyal sıvı ile ilişkili laboratuvar testleri diz OA tanısı için gerekmemektedir; ancak düşündürür semptom veya bulgular varsa birlikte olan inflamatuvar hastalığı (pirofosfat kristal depolanması, gut, romatoid artrit) kanıtlamak veya dışlamak için kullanılabilir (Kanıt düzeyi IIb).

10. Eğer palpe edilebilir bir efüzyon varsa sinovyal sıvı aspire edilmelidir ve inflamatuvar hastalığı dışlamak ve ürat ile kalsiyum pirofosfat kristallerini tanımlamak için analiz edilmelidir. OA sinovyal sıvısı tipik olarak <2000 lökosit/mm³ ile non-inflamatuardır. Eğer özel olarak aranırsa temel kalsiyum fosfat kristalleri genel olarak vardır (Kanıt düzeyi IIb).

Kanıt düzeyi şu şekilde ifade edilir: (Ia, kohort çalışmaların meta-analizi; Ib, olgu kontrol veya çapraz kesitsel çalışmaların meta-analizi; IIa, kohort çalışma; IIb, olgu kontrol veya çapraz kesitsel çalışmalar; III, karşılaştırmalı olmayan tanımlayıcı çalışmalar; IV, uzman görüşü)

Sonuç olarak, diz OA tanısı için belirlenen 10 adet anahtar öneri hem uzman konsensusuna, hem de sistematik literatür taramasına dayanmaktadır. Güvenilir bir tanı görüntüleme yöntemi gerekmesizin üç adet semptomun (diz ağrısı, kısa süreli sabah tutukluluğu, fonksiyonel kısıtlılık) bulunmasına ve muayenede üç adet bulgunun (krepitasyon, kısıtlı hareket ve kemikte büyüme) saptanmasına dayanmaktadır. Bu özellikle birinci basamak için çok yararlıdır. Ancak ek bir patoloji düşünüldüğünde atipik olguların tanısı için düz radyografi ve bazen diğer araştırma yöntemleri kullanılır. Bu

öneriler iki test popülasyonunda değerlendirilmiş ve kullanımlarını yönlendirmek için kanıt düzeyleri sunulmuştur.

Osteoartrit Tedavisinde Kılavuzların Geliştirilmesi

OA tedavisinde bazı kılavuzlar geliştirilmiştir.

- 2003 yılında yayınlanan EULAR diz osteoartriti,
- 2005 yılında yayınlanan EULAR kalça osteoartriti,
- 2007 yılında yayınlanan EULAR el osteoartriti tedavi önerileri,
- 2008 yılında yayınlanan OARSI kalça ve diz osteoartriti tedavisi önerileri,
- 2008 yılında yayınlanan NICE- osteoartrit ulusal tedavi kılavuzu

Tüm kılavuzlar tedavinin anahtar prensipleri ve temel tedavi seçenekleri konusunda hemfikirdir (3-5). EULAR kılavuzu (Tablo 1) oluşturmak için hem uzman görüşünü, hem de araştırma ('hibrid') kanıtlarını kullanmaktadır. Demokratik Delphi tekniği kullanılarak bazı anahtar noktalar öne sürülmüş, daha sonra her biri için araştırma kanıtları incelenmiş ve uzmanlar her önerinin gücü konusunda oylama yapmışlardır. Diz, kalça ve el OA'sı için öneriler ayrı ayrı oluşturulmuştur. OARSI de benzer çift hibrid metodolojiyi kullanmış ancak sadece büyük eklem (kalça ve diz) OA'sına odaklanmıştır. NICE kılavuzu ise 18 aylık yoğun literatür taraması, multidisipliner uzman görüşü için konsültasyon ve hasta katılımını (üçlü hibrid sistem) içermektedir. NICE kısmen İngiltere'ye özgü maliyet - etkin analizlerini yansıtarak ve bazı tedavi yöntemlerini kesin kullanmamayı telkin edecek şekilde İngiltere'deki hekimlere önerilerde bulunmaktadır. Bu şekilde didaktik öneri EULAR ve OARSI kılavuzlarında bulunmamaktadır.

Tablo 1- Diz Osteoartriti Medikal Tedavisi-EULAR 2003 Yılı Önerileri

Öneri No	İçerik
1	Non-farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin kombinasyonu uygulanır
2	Çeşitli faktörlere göre tedavi programı düzenlenir.
3	Non-farmakolojik tedavi eğitim, egzersiz ve kilo vermeyi içerir.
4	Parasetamol ilk tercih edilecek oral analjeziktir; eğer başarılı olursa uzun süreli kullanımı tercih edilir.
5	Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir.
6	Parasetamole yanıt vermeyenlerde NSAİİ'lar kullanılabilir.
7	NSAİİ'lara yanıt vermeyenlerde opioid analjezikler kullanılır.
8	Yavaş etkili bazı ilaçların semptomatik etkileri vardır; yapıyı modifiye edebilirler.
9	Diz ağrısı alevlenmesinde uzun etkili IA kortikosteroidler endikedir.
10	Dirençli ağrı ve özürülük olanlarda eklem replasmanı yapılır.

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç; IA: İntra-artiküler



Osteoartrit Tedavisi Amaç ve Prensipleri

Tüm kılavuzlar OA tedavi amaçlarını aşağıdaki gibi belirtmektedir:

- Hasta eğitimi
- Ağrının geçirilmesi veya kontrolü
- Fonksiyonun optimal hale getirilmesi
- OA seyrinin yararlı modifikasyonu

Tüm kılavuzlar non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin OA'lı bir kişinin tedavi planının ana merkezinde yer alması gerektiğini ifade etmektedir. Farmakolojik tedaviler ise opsiyonel ek tedaviler olarak yer almalıdır.

Tedavi yöntemleri değişik metodlarla bu semptomları gidermeyi amaçlar:

- Non-farmakolojik tedaviler (eğitim, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri gibi)
- Farmakolojik tedaviler (örn. parasetamol, NSAID, topikal ajanlar, semptomatik yavaş etkili ilaçlar)
- İnvaziv girişimler

Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Hastaların eğitimi ve hastalıkları konusunda bilgi aktarımı çok önemli olup, bu kişisel aktarım şeklinde olabildiği gibi çeşitli yazılı yollarla veya elektronik ortamda veri sağlama şeklinde olabilir. Önemli olan hastaya uygun yöntemin seçilmesidir.

İki tipte egzersiz uzun vadede ağrı ve özürüllüğü azaltabilir ve yaşlan bağımsız olarak büyük eklem OA'sı olan kişilere önerilebilir.

1- Aerobik egzersiz ve aktivitenin artırılması : Böylece kişi kendini daha iyi hisseder, restoratif (delta) uyku gelişir ve obezite, hipertansiyon gibi ko-morbiditelere de olumlu etki olur.

2- Lokal nöro-muskuler eğitim, güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri: Büyük eklem OA'sına eşlik eden azalmış kas gücü , azalmış diz propriyosepsiyonu, bozulmuş ayakta durma dengesi ve artmış düşmeye eğilim bu egzersizlerden yarar görebilir.

Egzersizle elde edilen yararlar orta derecelidir ancak egzersizlere uyum sağlanması durumunda uzun süreli yararlar elde edilir. Düz bacak kaldırma egzersizleri ve elastik bantlarla egzersiz gibi evde yapılan egzersizler genellikle etkili olur; ancak bazı hastalar hastane ortamında fizyoterapi önerileri alarak ve egzersizleri gözetim altında yaparak yarar sağlayabilir. Hastanın ancak severek yaptığı egzersizlerin uzun vadeli olarak yapılabilmesi unutulmamalıdır.

Obezite sık rastlanan bir ko-morbiditedir ve önemli bir modifiye edilebilir risk faktörüdür. Büyük eklem OA'sı olan

obes kişilerde yapılan randomize, kontrollü çalışmalar kilo vermenin fonksiyonlarda belirgin gelişmeye yol açtığını göstermiştir. Başarılı bir şekilde kilo verenlerde ağrı da orta dereceli düzelmeler saptanmıştır.

Diz ve kalça OA'sı olanlar uygun ayakkabı (kalın, yumuşak tabanlı olan ve yüksek topuklu olmayan ayakkabı) seçiminden yarar görürler. Lateral kama uygulaması medial tibio-femoral OA'sı olanlarda semptomları geliştirebilir. Baston gibi destek araçlarının kullanılması kalça ve diz OA ağrısını azaltır ve yüklenmenin azaltılmasıyla yapısal hasar hızı da azalabilir. Çeşitli orteze ve splintler de kullanılabilir. Bunlar özellikle baş parmak OA'sı ve diz OA'da hafif varus / valgus dizilimini düzeltmek için uygulanabilir. Patella destekleri ve bantlama lateral patella sublüksasyonunu azaltabilir , propriyosepsiyonu geliştirir ve patello-femoral OA'da ağrıyı azaltır.

Akupunktur çok eski bir tedavi yöntemi olup, endojen opioid salınımı gibi bir çok potansiyel etki mekanizmasına sahiptir. Ancak randomize kontrollü çalışma sonuçlarında heterojenite söz konusudur. Bazı meta-analizler akupunktur-la ağrı azalmasından söz etmektedir ancak etki büyüklüğü küçüktür ve yarar rölatif olarak kısa süreli (2-6 hafta) dir. Akupunktur NİCE tarafından önerilmemektedir.

Lokal sıcak ve soğuk tedaviyi destekleyen araştırma kanıtları az sayıdadır. Ancak bu tedavi yöntemleri OA'lı hastalarca yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğu kılavuzca ağrının giderilmesinde basit ve güvenilir yöntemler olarak önerilmektedir.

TENS (Transkutan elektrik sinir stimülasyonu) OA'lı bazı hastalarda ağrıyı azaltabilir ve bu tedavi yöntemini yararlı bulan hastalar için kılavuzlar tarafından önerilmektedir.

Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Parasetamol ilk denenecek oral analjeziktir; eğer tedavide başarılı olursa uzun süreli kullanımda da tercih edilecek olan oral analjeziktir. Yayınlanmış tüm kılavuzlarda (ACR, RCP, EULAR) osteoartritte ilk kullanılacak oral analjeziğin parasetamol olması gerektiği vurgulanmıştır. Ancak çok az sayıda çalışmada diz OA'sında parasetamolün etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu iyi kalitede değildir ya da az sayıda hastayı içermektedir. Parasetamolle ilgili randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde parasetamolün OA ağrısını gidermek için etkili bir ajan olduğu ancak NSAİİ'lerin ağrı gidermede parasetamolden daha etkili olduğu vurgulanmıştır (6). Klinik yanıt oranının NSAİİ'lerle daha yüksek oranda elde edildiği ve NSAİİ tercih eden hastaların parasetamolu tercih edenlerden iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Ancak NSAİİ'ler daha fazla oranda gastro-intestinal sistem (GIS) yan etkilere neden olur. Bu nedenle güvenlik sorunları nedeniyle parasetamol ilk tercih edilecek ajan olmalıdır. Yapılan tüm çalışmalarda parasetamolün en fazla günde 4gr olarak ve 2 hafta-2 yıl arasında değişen sürelerde



kullanılmış olduğu unutulmamalıdır. Diğer bir deyişle 2 yıldan uzun süreleri içeren çalışmalar olmadığı için uzun vadeli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Topikal NSAİİ ve kapsaisin uygulamaları klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Topikal ajanlar sıklıkla kullanılır, iyi tolere edilir ve hastalar tarafından sevilir. Topikal diklofenak ve plaseboyu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma ağrının giderilmesinde diklofenagin plaseboya göre üstün olduğunu göstermiştir. Diklofenak jel ile ketoprofen jeli ve piroksikam jel ile oral ibuprofeni karşılaştıran çalışmalar tedaviler arasında benzer etkinlik olduğunu vurgulamıştır. Topikal NSAİİ'lerin güvenirlilik profili oldukça iyidir; yan etkiler %1.5'tan daha az orandadır ve temel yan etki lokal cilt reaksiyonlarıdır. Bir çalışmada da topikal NSAİİ'ler ve üst GİS kanama/perforasyon arasında hiçbir ilişki gösterilmemiştir.

Topikal kapsaisin giderek artan oranlarda OA'te kullanılmaktadır. VR-1 vaniloid reseptörler üzerinde etki göstererek nosiseptif C fibrillerini reversibl olarak desensitize eder. İy derecede etkinlik bildirilmiştir. Hiçbir sistemik yan etkiden söz edilmemektedir.

Parasetamole yanıt vermeyen hastalarda NSAİİ'lar verilir. Bazı hastalarda NSAİİ'lerin parasetamolden daha etkin olduğuna dair iyi kanıtlar mevcuttur. OA'nin düşük dereceli bir enflamatuar komponenti olduğu düşünülürse parasetamole yanıt verilmemesi durumunda, özellikle de klinik olarak belirgin sinovit varlığında NSAİİ kullanımı mantıklı olabilir.

Artmış Gİ risk durumunda geleneksel NSAİ ilaçlar ile birlikte mide koruyucu ilaçlar, geleneksel NSAİ ilaç ve proton pompa inhibitörleri ya da geleneksel NSAİ ilaç ve misoprostol selektif COX-2 inhibitörleri kullanılması önerilir (Tablo 2).

Tüm selektif COX-2 inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı veya inme öyküsü olanlarda kontrendikedir. Kardiyovasküler risk faktörü (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara tüketimi) olanlarda dikkat edilmelidir. Bu nedenle minimum etkin doz en kısa süre kullanılmalıdır.

Tablo 2- Artmış Gastro-intestinal Risk Taşıyan Hastalar

ARTMIŞ GASTRO-İNTESTİNAL RİSK TAŞIYAN HASTALAR

İleri yaş (65 yaş ya da üstü)

Geçirilmiş ülser öyküsü

Geçirilmiş mide ya da barsak kanaması

Eşlik eden hastalık varlığı (Diyabet, hipertansiyon, KV, böbrek, karaciğer hastalığı)

Uzun süreli yüksek doz NSAİİ kullanması gerekenler

Steroid kullanımı

Antikoagülan ilaç kullanımı

KV: Kardiyovasküler; NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç

Selektif COX-2 inhibitörleri yüksek Gİ riskli olan ve kardiyovasküler riski olmayanlarda endikedir. FDA ayrıca tüm NSAİİ kutuları üzerine siyah-kutu uyarısı konmasını, Gİ kanama ve KV olaylarda artışa yol açabileceğinden söz edilmesini talep etmiştir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (7,8).

Çeşitli çalışmalar etkinlik açısından selektif COX-2 inhibitörleri ve konvansiyonel NSAİİ'ler arasında farklılık olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde farklı NSAİİ'lar arasında etkinlik açısından farklılık saptanamamıştır.

NSAİİ'ların kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda opioid analjezikler (\pm parasetamol) yararlı alternatifler olabilir.

Bu veriyi tümüyle desteklemek için çok az direkt kanıt vardır. Ancak indirekt kanıtlar mevcuttur ve diğer terapötik seçeneklerin kısıtlı olduğu günlük klinik uygulamada opioid analjezikler sıklıkla kullanılır (9). Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir. Bir çalışmada naproksene yanıt veren diz OA'sında tramadol naproksen dozunun azaltılmasını sağlamıştır.

Yavaş etkili ilaçların (glukozamin sülfat, kondroidin sülfat, ASU, diaserein, hyalüronik asid) semptomatik etkileri vardır ve yapıyı modifiye edebilirler.

İki uzun süreli, prospektif, plasebo kontrollü çalışma glukozamin sülfat (GS) ile tedavi edilen kişilerde plaseboya göre semptomlarda iyileşme ve radyografik eklem aralığı genişliğinde bir stabilizasyon göstermiştir. Glukozamin sülfata semptom / strüktür modifiye edici ilaç olarak özellikle yanıt veren hastaların tanımlanması için bu iki çalışmayı içeren ek post-hoc analizler yapılmış ve şiddetli radyografik diz OA'sı olmayan hastaların GS'ye yapı modifiye edici ilaç olarak yanıt verdiği ve GS'nin hafif-orta dereceli diz OA'da eklem aralığı genişliğinden bağımsız olarak semptomlarda uzun süreli rahatlama sağladığı gösterilmiştir (10). Ancak her iki çalışmanın da firma tarafından desteklenmiş olması tartışılmaktadır. Çalışmalarla ilgili diğer tartışma konuları şunlardır:

- Firmanın verilere ulaşamadığı, data analizine karışmadığı üç farklı çalışmada GS etkinlik olarak plasebodan farklı değildir

- Çalışmalarda uygulanan radyografik metodlarda kısıtlılıktan söz edilmektedir. GS'nin etkin olduğunu gösteren çalışmalarda uygulanmış olan ayakta diz ekstansiyonda iken yapılan radyografik çekim yönteminde medial tibiofemoral kompartman eklem aralığındaki daralma eklem ağrısı şiddetine, iki ayrı zamanda yapılan çekimde diz pozisyonundaki farklılıklara, diz ve kaset arasındaki uzaklığa veya diğer teknik faktörlere bağlı olarak değişebilir.



• Radyoaktivite deneyi sonuçlarına göre oral uygulamadan sonra önemli miktarlarda GS'nin eklem geçmesi olası değil gibi gözükmektedir.

Bu sorunlara bir çözüm bulmak amacıyla National Institutes of Health (NIH) destekli, çok merkezli GAIT çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada diz osteoartriti hastalarda glukozamin hidroklorid, kondroitin sülfat, ikisinin kombinasyonu, celecoxib ve plasebo karşılaştırılmıştır. Primer son nokta olarak 6 ay tedavi sonrası eklem ağrısı alınmıştır. Hastaların %50'si 2 yıl tedavide kalmış ve bu hastaların tedavi öncesi alınan radyografileri tedavinin birinci ve ikinci yılında elde edilecek radyografilerle karşılaştırılmıştır. Ayakta antero-posterior grafiye alternatif olarak diz metatarso-falanjeal görüntüler alınmıştır. Bu bağımsız 24 haftalık çalışmada glukozamin hidroklorid, kondroitin sülfat veya ikisinin kombinasyonunun, selekoksib ve plasebo üzerinde bir üstünlüğü gösterilememiştir. Sonuç olarak şu söylenebilir: GS'nin yavaş etkili semptomatik yararına yönelik randomize kontrollü çalışma kanıtı günde tek doz 1500 mg ile elde edilmiştir. Glukozamin hidroklorid yararı için kanıt yoktur; ancak bununla birlikte sülfat değil hidroklorid formunun EMEA lisansı vardır.

GS Avrupa'da ilaç olarak satılmaktadır ve buna göre kalite kontrolü yapılmaktadır. USA ve Kanada'da ise nutrisyonel destek olarak reçetesiz satılabilmektedir. 12 randomize çalışmanın meta-analizi güvenilirlik açısından sonuçların çok iyi olduğunu göstermektedir. Hastaların % 88'de hiçbir yan etki saptanmamıştır. Eğer yan etki gelişirse, geri dönüşlü GİS yan etkileri (epigastrik ağrı, diare) görülür. GS'nin glukoz metabolizmasındaki rolü ve insülin rezistansında artmaya yol açıp açmadığı da tartışılmıştır; kısa ve uzun dönemde güvenilirlik gösterilmiştir (11).

Kondroitin sülfatın OA hastalığında semptom modifiye edici ilaç olarak kullanımının temeli kondroitin sülfatın yaşlanma ile birlikte ve OA'da azaldığı gözlemine dayanmaktadır. Kondroitin sülfatın yapıyı modifiye edici etkisi bir hayvan çalışması ve diz ve el OA'lı hastaları içeren insan çalışmalarıyla gündeme gelmiştir. El parmak OA'sında yapılan çalışma elde OA progresyonunu değerlendirmek için yeni bir skorlama sistemi sağlamıştır (12). Bu çalışmada OA aktif tedavi grubunda daha az ilerlemiştir ve kondroitin sülfatla tedavi edilen grupta daha az sayıda hastada 'eroziv OA' gelişmiştir. Diğer çalışmanın amacı ise yılda iki kez üç ay süreli günde 800 mg. oral kondroitin sülfatla yapılan intermitant tedavinin diz OA'sı olan hastalarda etkinlik ve tolerabilitesini saptamaktır. Bu çalışma oral kondroitin sülfatın ağrıyı azalttığına ve diz fonksiyonlarını geliştirdiğine dair kanıtlar sunmuştur. Bu çalışmada kondroitin sülfatın medial femoro-tibial eklem aralığındaki daralmaya ait radyolojik progresyon üzerindeki inhibituar etkisi yapıyı modifiye edici özelliğinin bir kanıtı olarak öne sürülmüştür (13).

Bir açık pilot çalışma ve iki çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışma avokado/soya fasulyesi unsaponifiable (ASU)'nun diz ve kalça OA'lı hastalarda klinik semptomlar üzerinde geç başlayan ve uzun süreli devam eden etkisini göstermiştir (14). ASU düzenli NSAİİ alan semptomatik diz ve kalça OA'lı hastalarda NSAİİ tüketimini azaltmıştır. Etkiler tedavinin 1-2 ayında ortaya çıkmıştır.

OA'te kullanılan ilk interlökin-1 inhibitörü olan diasere-in rhubarb bitkisinden elde edilir (15).

Semptomatik etki tedavinin başlangıcından 30-45 gün sonra başlar. Yapıyı modifiye edici etki bir randomize çift-kör çalışma olan ECHODIAH çalışmasında öne sürülmüştür (15). Bu çalışmada 507 kalça OA'lı hasta üç yıl süreyle diasereinle tedavi edilmiştir. Çalışmayı tamamlayabilen hastalarda eklem aralığı kaybı diaserein grubunda daha az oranda olmuştur. Ancak özellikle GİS yan etkileri nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı yüksektir.

Hyalüronik asid (HA)'in diz OA'sında ağrı azalması, fonksiyonel gelişim ve hastalık modifikasyonundaki rolü araştırılmıştır. Yapı modifikasyonu üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Artroskopik değişiklikleri araştıran randomize kontrollü bir çalışmada HA ile tedavi edilen grupta bir yıl içinde eklemde daha az bozulma gözlenmiştir (16). HA grubunda plaseboya göre yaşam kalitesi skorları daha yüksektir ve NSAİİ kullanımı daha düşük oranda olmuştur. Yapı modifikasyonu üzerine etkisini araştıran bir yıllık plasebo kontrollü randomize bir başka çalışmada ise tedavi başlangıcında ve bir yıl sonunda ayakta dizler ekstansiyonda diz radyografileri çekilmiştir. Eklem aralığı genişliği başlangıçta > 4.6 mm.'den fazla olanlarda eklem aralığı kaybı HA grubunda plaseboya göre daha az olmuştur. Glukozamin sülfatla yapılmış çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da radyografik tekniğe bağlı kısıtlılıklar mevcuttur. Yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı olmak üzere HA preparatları mevcuttur. Oniki haftalık randomize bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı preparatın daha etkin olduğu bildirilmekle birlikte tüm çalışmaları içeren bir meta-analizde HA'nin moleküler kütlesi ve etkisi arasında bir ilişki saptanamadığı vurgulanmıştır (17). EULAR önerileri ağrının giderilmesinde ve fonksiyonun geliştirilmesinde HA'nin etkili olduğuna dair kanıtlar olduğunu öne sürmektedir. Ağrı ve fonksiyon üzerindeki etki 2-5 haftada başlar ve uzun sürelidir (4-12 ay). HA tedavisi orta dereceli radyografik değişiklikleri olan, hiç efüzyonu olmayan veya hafif dereceli efüzyonu olan ağrılı diz OA'te endikedir. Yapıyı modifiye edici etkiye yönelik veriler yetersizdir (18). Bununla birlikte maliyet yüksekliği ve haftada bir enjeksiyon gerekliliği nedeniyle de HA için kılavuzların desteği sınırlıdır ve NICE OA tedavisinde HA'yı önermemektedir.



Diz ağrısı alevlenmesinde özellikle de efüzyon varlığında uzun etkili kortikosteroidlerin intra-artiküler enjeksiyonu endikedir.

Diz OA'sında intra-artiküler kortikosteroid (KS) enjeksiyonları ağrı ve enflamasyonun giderilmesinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (19). Çeşitli çalışmaların sonuçları aşağıdaki verileri sağlamıştır:

1- İntra-artiküler KS enjeksiyonu OA'da hızlı etkili semptomatik bir ilaçtır.

2- Üç aydan önce tekrarlamama / yılda 3-4 enjeksiyondan fazla yapmama şeklindeki kurallara uyulduğunda uzun vadede kıkırdak üzerine zararlı etkilere yol açmaz.

3- Ağrı üzerine kısa vadeli (1-4 hafta) etki sağlaması tekrarlayan enjeksiyon gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle OA uzun vadeli tedavisinde yararsızdır. OA alevlenmeleri kısa süreli tedavisinde kullanımı mantıklıdır.

EULAR, OARSI ve NICE önerileri gibi basılı çeşitli kılavuzlar OA'lı hastalar için seçilebilecek çok sayıda tedavi yönteminin olduğunu göstermektedir. Tek bir yanlış veya doğru bir yaklaşım yoktur ve hekim her bir hasta için en uygun tedavinin ne olacağı konusunda kendi kararını vermelidir (20).

KAYNAKLAR

- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:8-17.
- Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-9.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:137-62.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
- European Medicine Agency Public Statement announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Available at <http://www.emea.eu.int>. Erişim: 17 Şubat 2011.
- FDA News. FDA announces series of changes to the class of marketed NSAIDs. Available at <http://www.fda.gov>. Erişim: 20 Mart 2011.
- Pergolizzi J, Boger RH, Budd K. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly. *Pain Pract* 2008;8:287-313.
- Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004;11(2):138-43.
- Rozendaal RM, Koes BW. Effect of glucosamine on hip osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2008;148: 268-77.
- Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002;21(3):231-43.
- Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one year, randomized, double-blind, multi-center study versus placebo. *Osteoarthritis Cart* 2004; 12: 269-76.
- Ernst E. Avocado/soybean unsaponifiables for osteoarthritis- a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003; 22:285-8.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2539-47.
- Jubb RW, Piva S, Beinat L. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 KDA sodium hyaluronate on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *IJCP* 2003;57(6):1-8.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172(8):1039-44.
- Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. : *Ann Rheum Dis* 2004;63:478-82.
- Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004;328:869.
- Courtney P, Doherty M. Management of osteoarthritis. *International Journal of Advances in Rheumatology* 2009; 7(3):73-83.